

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1961.

T H E S E
pour le Doctorat en Médecine

N°
1091

(Diplôme universitaire)

par

TARTOW, Lawrence, Richard,
né le 25 mars 1932 à New York. (U.S.A.)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE
L'HYPERTHYROIDISME PRIMITIF

Président : M. L. de GENNES, Professeur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550206_0015

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : TARTOW

Prénoms : Lawrence, Richard

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

TARTOW (Lawrence).- Contribution à l'étude de l'hyperparathyroïdisme primitif. - Paris, 1961, 57 p.

Th. Méd. (univ.), Paris
1961.
N°)

2

TARTOW (Lawrence).- Contribution à l'étude de l'hyperparathyroïdisme primitif. - Paris, 1961, 57 p.

Th. Méd. (univ.), Paris
1961.
N°)

3

TARTOW (Lawrence).- Contribution à l'étude de l'hyperparathyroïdisme primitif. - Paris, 1961, 57 p.

Th. Méd. (univ.), Paris
1961.
N°)

4

TARTOW (Lawrence).- Contribution à l'étude de l'hyperparathyroïdisme primitif. - Paris, 1961, 57 p.

Th. Méd. (univ.), Paris
1961.
N°)

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1961.

N°

T H E S E
pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme universitaire)

par

TARTOW, Lawrence, Richard,
né le 25 mars 1932 à New York. (U.S.A.)

Présentée et soutenue publiquement le



CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE
L'HYPERPARATHYROIDISME PRIMITIF

Président : M. L. de GENNES, Professeur.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E),
CHAMPY (C), DEBRE (R), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R),
HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M),
MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R),
OLIVIER (E), PASTEUR-VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET (C), STROHL (A),
TANON (L).

DOYEN

Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSEESSEUR

Jean VERNE.

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F)
" " Prof. à titre personnel	ETTORI (J)
" " Prof. à titre personnel	SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Education physique & Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
" " Prof. à titre personnel	BOURLIERE (F)
Cancérologie médicale & sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
Beaujon	SICARD (A)
Cochin	N.
Hôtel-Dieu	PATEL (J)
Cliniques chirurgicales Pitié	CORDIER (G)
Saint-Antoine	GOSSET (J)
Salpêtrière	MOULONGUET (P)
Tenon	LORTAT-JACOB (J.L)
Clinique de chirur. infant. & ortho. (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirur. ortho. & réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de chirur. cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirur. pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique maladies cutanées & syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R)

.../...

Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales & encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
Boucicaut	LENEGRE (J)
Broussais	SOULIE (P)
Cochin	JUSTIN-BESANCON (L)
Cochin	BROUET (G)
Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Pitié	DREYFUS (G)
St-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique méd. d'hydrologie thérapeut. & climato. (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré & des	
maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques obstétricales Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale & gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie & puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	NICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie méd. & sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A)
" Prof. à titre personnel	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine & chirurgie (Lariboisière)	SEZE (S.de)
Histologie	VERNE (J)
Hygiène & clinique de la 1 ^{re} enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène & médecine préventive	JOANNON (P)
" Prof. à titre personnel	DEPARIS (M)
Médecine du travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie & virologie)	FASQUELLE (R)

.../...

Parasitologie		GALLIARD (H)
"	Prof. à titre personnel	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R)
"	" Prof. à titre personnel	LAURENCE (G)
Pathologie exotique		LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée		MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale		MILLIEZ (P)
Pathologie respiratoire		TURIAF (F)
Pathologie & thérapeutique générales		BOUDIN (G)
Pharmacologie		CHEYROL (J)
"	Prof. à titre personnel	LEVY (Melle J).
Physiologie		BINET (L)
"	Prof. à titre personnel	BARGETON (D)
"	" "	PARROT (J)
Physiologie & pathologie obstétricale		LEPAGE (F)
Physique médicale		DOGNON (A)
"	" Prof. à titre personnel	DJOURNO (A)
Radiologie médicale		DESGREZ (H)
Technique chirurgicale & Chirurgie expérimentale		LEGER (L)
Thérapeutique		CONTE (M)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES.

Anatomie	CABROL (C)
	COUINAUD (C)
	OLIVIER (G)
	GAUTHIER-VILLARS (Melle P)
	prof. sans chaire
Anatomie pathologique	BUSSER (F)
	GOUYGOU (Ch)
	ORCEL (L)
Anesthésiologie	PAILLAS (J)
	VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P)
	CHRISTOL (D)
	TOURNIER (P)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) pr. s. ch.
" "	POLONOSKI (J) m. conf.
Biologie appliquée à l'Education phys. & sports	PLAS (F)
Carcinologie	DENOIX (P)
"	MATHE (G)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B)

Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G)
"	DAUSSET (J)
Histologie	COUJARD (R) pr. S. ch.
Hydrologie	MARQUIS (M)
Hygiène	RACADOT (J)
"	CORNET (A)
Maladies infectieuses	BOYER (J) pr. s. ch.
" "	CORRE -HURST (Mme L)
Médecine légale	BASTIN (R)
Médecine du travail	DUPONT (V)
Neurologie	DEROBERT (L) pr. s. ch.
Obstétrique	HADENGUE (A)
Ophtalmologie	FOURNIER (E)
"	GUENIOT (M)
Orthopédie	ALBAHARY (C)
"	LHERMITTE (F)
Oto-rhino-Laryngologie	GRANJON (A)
Parasitologie	HERVET (E)
Pathologie chirurgicale	LE LORIER (G)
Pathologie exotique	MORIN (P)
	MUSSET (R)
	ROBEY (M)
	THOYER-ROZAT (J)
	BREGEAT (P)
	SARAUX (H)
	JUDET (R)
	RAMADIER (J)
	DEBAIN (J)
	CHABAUD (A)
	BARCAT (J)
	BINET (J.P)
	CAUCHOIX (J)
	CHATELIN (C.L)
	DUBOST (Ch)
	DUBOST (Cl)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GERMAIN (A)
	LOYGUE (J)
	MERCADIER
	PERROTIN (J)
	ROBERT (H)
	THOMERET (G)
	SCHNEIDER (J)

.../...

Pathologie expérimentale

CROSNIER (J)
HARTMANN (L)
LOEPEP(J)
MAURICE (J)
RICHT (G)
AUSSANNAIRE (M)
BOUR (H)
BOUVIER (J)
BOUVRAIN (Y)
BRICAIRE (H)
BRISAUD (H)
BRQCARD (H)
BUCE (A)
CASTAIGNE (P) m. conf.
CATINAT (J)
CONTAMIN (F)
COURY (C)
FREZAL (J)
HOUSSET (E)
LAROCHÉ(CI)
LESOBRE (R)
MA CREZ (C)
NICK (J)
PEQUIGNOT (H) pr. s. ch.
ROYER (P)
WOLFROM (R)

Pathologie médicale

Pédiatrie-Puériculture

JOSEPH (R)
MANDE (R)
NOZZICONACCI (P)
POLONOVSKI (C)
ROSSIER (A)

Pharmacologie

BOISSIER (J)
LECHAT (P)

Physiologie

DEJOURS (P)

Physique médicale

GOUGEROT (L) m. conf.
pr. s. ch.
KELLERSHOHN

Pneumo phtisiologie
Psychiatrie
Psychiatrie infantile
Rhumatologie

KREIS (B)
PICHOT (P)
DUCHE (D)
DELBARRE (F)

.../...

Stomatologie	CERNEA (P) CHAPUT (Mme A) m.c.agr. GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P) ANELINE (A) pr. s. ch. HUGUIER (J) CETVIER (C) FADOVANI (P) POILLEUX (F) ROUX (M) VERNE (J.M)
Clinique médicale	DOMART (A) PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M) RAVINA (J)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)
Médecine légale	GAULTIER

IV. - PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr. s. ch,
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr. s. ch.

V. - Chargés de cours d'hygiène
scolaire et universitaire ;

BOLTANSKI (E)
LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté
Secrétaires

M. LENA (J)
Mme BEURLAND (H)
Mlle CHAINTREUIL (G)
Mme ROCHE (L)

Conservateur en chef
Conservateur

M. le Docteur HAHN (A)
Mlle DUMAITRE (P)

Bibliothécaires

Mme CONTET (J)
Mme FORGET (F)
Melle LAURENT (H)
Melle LE NOIR (G)
Melle QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents.

A Monsieur le Docteur L. de GENNES,
Professeur de clinique médicale propédeutique
à la Faculté de Médecine de Paris.

Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE
L'HYPERTHYROÏDISME PRIMITIF

Classiquement, les termes maladie osseuse de Recklinghausen et ostéite fibro-kystique étaient synonymes d'hyperparathyroïdie. On décrivait un syndrome clinique débutant par des douleurs osseuses vagues et de l'asthénie, suivi tardivement par des fractures spontanées, des déformations osseuses progressives dues à une décalcification diffuse du squelette, avec parfois formation de kystes multiples au niveau des os. Le syndrome se caractérisait par des signes biologiques : hypercalcémie, hypercalciurie et hypophosphorémie, et s'accompagnait aussi de calcifications rénales et vasculaires. Il était considéré comme rare et évoluait assez rapidement vers la mort, ou, si l'évolution était stoppée par la parathyroïdectomie, elle laissait néanmoins des séquelles rénales importantes et irréversibles.

On s'est rendu compte dans les dernières années que l'hyperparathyroïdie pouvait se présenter sous bien d'autres formes que l'ostéite fibro-kystique classique, et qu'en fait le diagnostic est biologique et non clinique. A la suite de ces constatations le nombre des cas a augmenté chaque fois que l'on les a recherché. Quelques chiffres sont éloquentes : la série de BOGDONOFF & collaborateurs contient 27 cas en 25 ans, dont 10 cas sont de la dernière année (9); GOLDMAN & coll.

ont trouvé 33 cas en 23 ans, dont 23 cas dans les deux dernières années (21); HELLSTRÖM a 50 cas en 24 ans, dont 30 cas dans les quatre dernières années (25); à l'Henry Ford Hospital, MIEHER & coll. ont étudié 21 cas en 25 ans, dont 5 cas dans les six mois précédents leur rapport (36). On peut croire que la maladie est encore plus fréquente que ces chiffres ne l'indiquent et que le nombre des cas augmenterait considérablement si la maladie était recherchée dans la pratique courante jusqu'à tel point que la maladie deviendrait relativement commune (8). Les chiffres donnés par les autopsies ne fournissent pas une véritable image de sa fréquence, car dans l'autopsie "routine" les glandes parathyroïdes ne sont souvent ni recherchées, ni retrouvées (36).

Si les signes classiques de l'hyperparathyroïdisme font souvent défauts ou sont trompeurs, il en est de même pour les signes biologiques. Or, comme le diagnostic est essentiellement biologique, on a essayé de trouver d'autres tests biochimiques qui peuvent faire poser, ou au moins confirmer le diagnostic.

Dans cette thèse nous allons présenter un cas d'ostéite fibro-kystique classique, et voir dans la littérature diverses formes cliniques et certains des tests biologiques récents.

PRESENTATION D'UN CAS.

Madame Sgo... âgée de 69 ans, a été admise à l'hôpital Knickerbocker (à New York) le 12 juillet 1958, se plaignant de douleurs dans la région lombaire et le flanc droit. Dans ses antécédents personnels on trouvait les faits suivants:

- a) Chute des dents en 1930 à la suite d'une "pyorrhée".
- b) Diagnostic de néphrolithiase droite en 1935, non opérée.
Depuis, plusieurs épisodes de lombalgies droites, avec dysurie intermittente, mais pas d'hématurie ni de fièvre pendant les douleurs et aucune notion de passage de caillot ni de gravier.
- c) En juillet 1957 chute sur le dos, sans fracture, mais suivie de douleurs importantes "dans le dos" pendant deux mois.
- d) En janvier 1958, fracture spontanée de la clavicule gauche à la suite d'un mouvement brusque du membre supérieur, ainsi que des signes d'insuffisance cardiaque modérée.

Depuis un an ou deux avant son hospitalisation, la malade se plaignait d'une fatiguabilité extrême, croissante. Pendant les trois mois précédents, elle souffrait de douleurs osseuses, surtout aux membres inférieurs, augmentées par la marche et la station debout. Elle disait que son appétit

était bon, mais malgré cela, elle a maigri de 6 kilos en trois mois.

L'examen clinique montrait une tension artérielle de 21/16, des signes d'insuffisance cardiaque modérée, et l'existence d'une masse dure, sensible, de la taille d'une cerise, fixée au bord antérieur du tibia gauche. Il n'y avait aucune masse palpable dans le cou.

Les examens de laboratoire montraient une hémoglobine de 10,6 gr/litre, une azotémie non-protéique de 550 mg/litre, créatinine sanguine de 20,5 mg/litre. Le bilan électrolytique et le taux des protéines sanguines étaient normaux. Les examens répétés montraient une densité urinaire fixée autour de 1.006 et une albuminurie. La calcémie variait de 116 à 130 mg et la phosphatémie de 22 à 24 mg. Le taux de la phosphatase alcaline était de 6,3 unités Bodanski. Après un régime pauvre en calcium, le calcium urinaire était de 638 mg par 24 heures.

L'examen radiologique montrait un kyste osseux au bord antérieur du tibia gauche au niveau de la masse palpable, avec des densités calciques linéaires avoisinantes et une déminéralisation générale du squelette. La fracture antérieure de la clavicule gauche était bien consolidée. L'urographie intra-veineuse montrait un calcul coralliforme

dans le rein droit, ainsi qu'une baisse de la concentration bilatérale, mais plus marquée à gauche. L'examen complet du tube digestif se révélait négatif. En plus, on notait un élargissement modéré de l'aire cardiaque.

Le diagnostic d'hyperparathyroïdisme primaire était posé mais la malade refusait l'intervention et quittait l'hôpital.

Elle est revenue le 18 août 1958 et après un traitement de son insuffisance cardiaque, une exploration chirurgicale du cou a été faite. On retrouvait une masse de la taille d'un raisin, couchée sur l'aponévrose prétrachéale à peu près à 1,5 cm en-dessous du pôle inférieur droit de la thyroïde. On ne retrouvait pas d'autre tissu anormal.

Le compte-rendu anatomo-pathologique décrit une tumeur 5 gr de 2,5 X 1,4 X 1,1 cm. C'est un adénome parathyroïdien composé de cellules-chef avec un grand nombre de cellules oxyphiles. On retrouve également quelques pseudo-acini et de rares cellules avec des noyaux hyperchromatiques larges.

La douleur osseuse a disparu aussitôt après l'intervention, mais les suites opératoires ont été compliquées par une pyélo-néphrite due à un *proteus vulgaris* et un

entérocoque qui réagit au traitement antibiotique mixte. La calcémie tombait aux environs de 85 mg mais il n'y eut aucun épisode de tétanie ni de signe de CHVOSTEK et de TROUSSEAU. La phosphorémie remontait lentement. Les phosphatases alcalines restaient élevées. On trouve les chiffres consécutifs pré et post-opératoire pour la calcémie, phosphorémie, créatininémie, ainsi que pour le pourcentage de réabsorption tubulaire de phosphate (%TRP) au tableau I. Nous reviendrons plus tard sur ces chiffres.

Six mois après l'intervention, la radiographie montrait une calcification considérable du kyste du tibia. La tension artérielle restait élevée jusqu'au début d'un traitement par réserpine, chlorothiazide et aprésoline. Depuis, elle est tombée à 18/9 environ, où elle reste stationnaire. La malade est suivie régulièrement. En août 1961, la calcémie est de 97 mg, la phosphorémie de 38 mg. L'azote non protéique a monté lentement aux environs de 800 mg et la créatinine sérique autour de 25 mg, mais la malade est asymptomatique. Elle suit un régime désodé, normal par ailleurs.

On voit qu'il s'agit ici d'un cas d'ostéite fibro-kystique de Recklinghausen classique, avec signes et symptômes osseux typiques, asthénie, néphrolithiase, insuffi-

sance rénale progressive. On est frappé par l'évolution lente de ce cas : la néphrolithiase date de 23 ans, et l'on peut se demander si la chute des dents en 1930 ne se rapporte pas à l'hyperparathyroïdisme (36).

(Tableau I)

TABLEAU I : Calcémie, phosphorémie, créatinine sérique et %TRP,
de Madame Sgo... à des dates différentes.

Dates	Calcium mg/litre	Phosphore mg/litre	Créatinine mg/litre	%TRP
17.7.58	116	24	--	--
23.7.58	128	--	--	--
24.7.58	130	22	20	--
18.8.58	114	23	21,2	--
23.8.58	--	25	13	63 %
Intervention le 29.8.58				
29.8.58 (8h.après inter- vention).	--	27	17	89 %
30.8.58	--	24	19	93 %
31.8.58	--	26	19	83 %
2.9.58	88	--	--	--
3.9.58	104	28	--	--
5.9.58	90	--	--	--
16.9.58	--	52	32,4	69 %
17.9.58	88	37	--	--
27.9.58	--	46	31,8	72 %
15.2.59	88	35	--	--
24.3.59	--	40	19	72 %
22.4.59	--	41	19	74 %
23.3.60	85	33,5	16,5	--
10.8.61	97	38	26	--

ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

Le tissu parathyroïde normal est composé d'îlots de cellules épithéliales entremêlées de cellules graisseuses (ces dernières n'apparaissent qu'après la puberté). Il y a deux sortes de cellules épithéliales : la cellule-chef, et la cellule oxyphile (elle aussi n'apparaît qu'après la puberté). Les cellules-chef ont un diamètre de 6-8 microns, avec un noyau large. Leur cytoplasme prend une couleur rose avec l'éosine-hémotoxyline. Certaines d'entre elles sont complètement vacuolées, ce sont les cellules dites Wasserhelle, plus grandes que les autres. Après la puberté les cellules-chef contiennent du glycogène et de la graisse. Les cellules oxyphiles ont un cytoplasme rouge granulé et sont plus grandes (11-14 microns).

Les adénomes sont de taille variable allant de ceux qui sont plus petits que les glandes normales jusqu'aux masses de plusieurs centimètres de diamètre. Ils peuvent se trouver noyés dans le tissu thyroïdien, près de la thyroïde, ou parfois éloignés de cette glande, dans le médiastin. Les petites tumeurs sont souvent entourées d'une bande de tissu normal qui se reconnaît à la présence de globules graisseux, beaucoup plus nombreux que dans l'adénome. Les cellules-chef sont les plus nombreuses. Les cellules oxyphiles, soit absentes, soit peu nombreuses ne seraient pas fonctionnelles.

Les adéno-carcinomes se distinguent surtout par le fait qu'ils envahissent la capsule, le tissu thyroïdien environnant et les vaisseaux et qu'ils donnent des métastases. Ces métastases peuvent continuer à sécréter l'hormone après l'ablation de la tumeur primitive (54).

L'hypertrophie-hyperplasique touche tout le tissu parathyroïdien et la masse glandulaire peut être énormément augmentée (jusqu'à 200 fois le poids moyen des glandes normales). Les cellules sont semblables aux cellules Wasserhel-
le (de diamètre normal de 8-10 microns) mais beaucoup plus grandes (10-40 microns). Aussi, le cytoplasme est complètement clair et les cellules ont tendance à se mettre en formation alvéolaires.

C'est l'adénome qui est retrouvé le plus fréquemment (unique ou multiple). L'hypertrophie-hyperplasique se voit moins souvent : la série de HELLSTRÖM en contient 14 %, celle de Massachusetts General Hospital 11 % et celle du Mayo Clinic 8,5 % (25), tandis que celle de Henry Ford Hospital n'en contient que 4,7 % (36). L'adénocarcinome paraît être beaucoup plus rare ; ainsi, CASTLEMAN (13) n'a pu retrouver un seul cancer dans plus de 80 tumeurs parathyroïdiennes. Mais, dans les onze cas de LICHTWITZ & coll. il y a un adénocarcinome (32).

PHYSIOPATHOLOGIE.

ALBRIGHT & coll. ont démontré que l'injection d'hormone parathyroïdienne est rapidement suivie d'une augmentation de la diurèse phosphorique (3) et qu'elle provoque ensuite dans l'ordre, une hypophosphorémie, une hypercalcémie, et une hypercalciurie (4). Ils expliquent ces faits de la façon suivante : l'effet primaire de l'hormone parathyroïdienne serait d'augmenter l'excrétion rénale du phosphore. Il en résulte une chute rapide de la phosphorémie, ce qui entraîne une sous-saturation du phosphate de calcium dans le sang et dans le liquide interstitiel. Il y a ensuite une dissolution augmentée du phosphate de calcium au niveau des os, ce qui augmente la concentration sanguine du phosphore et du calcium. Mais comme l'excrétion phosphorique reste en-dessus de la normale, seule la calcémie augmente. Au fur et à mesure que la calcémie monte, la quantité filtrée par le glomérule augmente et éventuellement le taux urinaire augmente. L'hormone parathyroïdienne n'aurait aucune action directe au niveau des os. Pour certains auteurs, si le bilan calcique est positif les troubles osseux n'apparaissent pas (5,8). Comme l'élimination en est toujours augmentée, il s'agit de savoir si les apports le sont aussi ou non (pratiquement, en Amérique, si le sujet boit du lait ou non). Or, on a montré que l'hormone parathyroïdienne a une action directe au niveau de l'os, distincte de son action rénale ; elle stimule

la formation des ostéoclastes qui détruisent l'os et mettent en solution le calcium et le phosphore (6, 15). Il a même été suggéré (mais non prouvé) que les actions hypercalcémiantes et phosphodiurétiques sont dues à deux facteurs parathyroïdiens distincts (37). En plus, le bilan calcique peut être positif et négatif à des périodes différentes chez le même malade (32). On ne peut dire si la baisse du nombre des cas d'ostéite fibrokystique classique avec grandes manifestations osseuses est due à l'augmentation de la consommation du lait (en Amérique on y rajoute fréquemment de la vitamine D dans le commerce), ou au fait que l'augmentation d'intérêt pour l'hyperparathyroïdisme et la connaissance de ses autres formes cliniques fait découvrir des cas avant qu'ils n'aient évolué vers les troubles osseux, toujours tardifs, ou à ces deux facteurs réunis.

LES MANIFESTATIONS CLINIQUES.

Les manifestations cliniques de l'hyperparathyroïdisme sont très diverses. Il est rare qu'un malade ne présente qu'une seule de ces manifestations, mais il importe de souligner le fait que la maladie peut se révéler à la suite de n'importe lequel d'entre eux.

Les manifestations osseuses sont très variables. Il peut s'agir simplement de douleurs osseuses localisées ou généralisées. Il y a des signes classiques de fractures spontanées, de kystes osseux, de déformations du squelette. LICHTWITZ & coll. (32) présentent plusieurs cas où les signes orientent l'attention vers une affection articulaire : arthrose du genou, gonalgies récidivantes, genu valgum. On trouve aussi des tumeurs osseuses cellules géantes, type epulis, situées le plus souvent sur le maxillaire inférieur (25, 26).

Les manifestations rénales. Il s'agit, le plus souvent, de calculs rénaux, mais on trouve aussi des néphrocalcinoses. Les malades peuvent se plaindre de colique rénale, d'hématurie non douloureuse, d'infections rénales à répétition, ou d'insuffisance rénale chronique. Les calculs peuvent être petits, multiples, mais on retrouve aussi de nombreux cas de calculs coralliformes. On trouve dans la littérature cinq cas d'association de néphrolithiase et de néphrocalcinose (36, 23, 9, 14).

ALBRIGHT & REIFENSTEIN (5) ont trouvé qu'à peu près 5 % de toutes les néphrolithiases à Boston sont dues à l'hyperparathyroïdisme primitif. Dans une étude de 90 malades avec néphrolithiasse rapidement récidivante et bilatérale, BOYCE & BRADSHAW en ont trouvé 12 % dues à l'hyperparathyroïdisme primitif (12). Pour COPE (16) le chiffre serait de 15 %.

La polyurie-polydipsie se voit fréquemment et peut parfois en imposer pour un diabète insipide (46). Ceci paraît être dû à une action diurétique de l'hormone parathyroïdienne (8, 18). Il peut y avoir aussi une simple pollakiurie se rapportant à d'autres troubles rénaux (26).

Les ulcères peptiques. ROGER & coll. ont cité en 1947 l'association d'ulcère peptique avec l'hyperparathyroïdisme (42). Il s'agit le plus souvent d'un ulcère duodénal. Depuis, de nombreux auteurs en ont cité des cas, y compris ceux où l'ulcère était le seul symptôme (25, 36). L'incidence varie entre 9 et 24 % dans plusieurs séries. L'incidence d'ulcère peptique dans la population générale est de 5 à 10 % (30). Dans une série de 300 malades avec ulcère peptique, 1,3 % avait une hyperparathyroïdie primitive. Devant des douleurs épigastriques s'aggravant avec un régime lacté anti-ulcéreux, on doit rechercher une hyperparathyroïdie (52). La relation exacte entre ces deux maladies est inconnue.

Les pancréatites paraissent moins fréquemment associées avec l'hyperparathyroïdisme que l'ulcère, mais l'incidence en est plus élevée que dans la population générale. Le plus souvent il s'agit d'une pancréatite aiguë récurrente et le pancréas apparaît calcifié à l'examen radiologique. L'absence d'hypercalcémie pendant l'attaque aiguë n'élimine pas l'hyperparathyroïdisme, car la pancréatite entraîne une baisse transitoire de la calcémie (36).

Les troubles neuropsychiatriques. Il peut s'agir d'apathie, de dépression agitée, de psychose avec hallucinations, de délire, de paranoïa ou d'un syndrome organique (9, 46). On peut voir aussi des céphalées persistantes, surtout frontales. MIEHER & coll. rapportent un cas avec céphalées frontales intenses, vomissements, dépression et confusion avec une tension artérielle à 24/14. Après parathyroïdectomie les symptômes disparurent, bien que l'hypertension persista (36). Ces signes seraient en rapport avec l'hypercalcémie.

Les crises d'hypercalcémie aiguë, aussi appelées parathyrotoxicoses (48, 52), sont souvent déclenchées par une période d'inactivité physique. Le malade se plaint d'anorexie, de douleurs abdominales, d'asthénie intense ; il présente des vomissements répétés, parfois des troubles psychiques, et tombe rapidement dans le coma. Au début, il y a polyurie, sui-

vie d'oligurie et d'hyperazotémie dues à la déshydratation. L'évolution peut mener rapidement à la mort. Il peut s'agir d'une hyperparathyroïdie connue, ou en être le premier signe (deux cas de MIEHER (36)).

Manifestations diverses. On peut voir des calcifications vasculaires périphériques faisant croire à une maladie vasculaire périphérique primitive (9), ou encore des vomissements pernicioeux. Un certain nombre de signes fonctionnels qui se voient souvent chez les hyperparathyroïdiens sont trop vagues pour attirer l'attention vers le diagnostic : fatigue, nervosité, douleurs musculaires diffuses, nausées, anorexie, constipation, douleurs abdominales (autres qu'épigastriques), distension gazeuse.

Comme nous l'avons dit ci-dessus, le plus souvent on découvre plusieurs de ces manifestations chez un malade venu consulter pour un seul symptôme. La plupart des malades ont des troubles rénaux ou squelettiques (décelables cliniquement ou radiologiquement) ou les deux. Contrairement à ce que l'on croyait auparavant, les manifestations rénales sont beaucoup plus fréquentes que les manifestations osseuses. (Voir tableau II).

Quant à l'ostéite fibro-kystique classique, elle est presque devenue une curiosité clinique.

TABLEAU II : Fréquence des manifestations rénales et osseuses.
(les chiffres sont les nombres de cas)

Auteurs	Manif. rénales	Manif. osseuses	Rénales & osseuses	Ni rénales ni osseuses	Total
ALBRIGHT & coll. (5)	11	28	24	1	64
M. BOGDONOFF & coll. (9)	2	12	9	4	27
BURTZ & coll. (11)	0	2	0	0	2
CHAMBERS & coll. (14)	0	9	1	0	10
GOLDMAN & coll. (21)	2	19	0	2	23
GOLOZIEHER & coll. (23)	1	1	1	0	3
HELLSTRÖM (25)	13	27	10	0	50
Totaux	29	98	45	7	179

MANIFESTATIONS RADIOLOGIQUES.

Nous rapporterons ici seulement les signes radiologiques des manifestations osseuses. Les signes radiologiques des néphrolithiases et des néphrocalcinoses de l'hyperparathyroïdisme n'ont pas de particularités.

Il s'agit d'une déminéralisation généralisée du squelette qui peut être mise en évidence par l'absence de la lamina dura autour des dents, signe qui n'est pas pathognomonique et que l'on ne peut retrouver évidemment si le malade est sans dents. On peut retrouver des kystes osseux et des tumeurs à cellules géantes ; une réabsorption du cortex sous-périostique au niveau des clavicules et des phalanges. Bien entendu, tous ces signes ne sont pas toujours au complet et parfois ils manquent totalement.

WYMAN & ROBBINS (53) signalent la possibilité de localiser parfois les adénomes médiastinaux par l'examen radiologique de l'oesophage après ingestion de baryte.

DIAGNOSTIC POSITIF.

Dès que l'on suspecte le diagnostic d'hyperparathyroïdisme devant un ou plusieurs de ces signes cliniques, on doit le confirmer par les signes biologiques. En plus du fait que cette maladie évolue vers la mort si l'on n'intervient pas, on a intérêt à intervenir le plus tôt possible avant l'installation de l'insuffisance rénale irréversible. (*) Aussi, est-il très important d'établir un diagnostic positif avant l'intervention étant donné les difficultés qui entourent la parathyroïdectomie. On ne peut pas savoir à l'avance si l'on a affaire à une hyperplasie, un adénome seul ou des adénomes multiples. En plus, les adénomes peuvent se trouver noyés dans le tissu thyroïdien ou même au sein du médiastin, nécessitant alors une médiastinotomie si on ne trouve rien dans le cou.

Les signes biologiques classiques de cette maladie sont l'hypercalcémie, l'hypophosphorémie et l'hypercalciurie. Ce trépied n'est pas pathognomonique de l'hyperparathyroïdisme, mais si ces trois signes sont réunis on peut assez facilement éliminer les autres causes possibles (nous parlerons

(*) On connaît quelques rares cas de rémission spontanée de l'hyperparathyroïdisme secondaire à la nécrose de l'adénome (28).

du diagnostic différentiel plus loin). Malheureusement la plupart des malades ne présente pas ces trois modifications à la fois.

Pour plusieurs auteurs l'hypercalcémie est le signe le plus fidèle. En 1937 GUTMAN & coll. (24) ont fait une revue de 156 cas d'hyperparathyroïdisme dans la littérature dont pour 114 d'entre eux on rapportait les chiffres de la calcémie. Ils ont trouvé que 109 des 114 avaient au moins un chiffre de calcémie élevé, mais seulement 91 avaient une hypercalcémie à tous les examens successifs. Nous avons trouvé la calcémie rapportée pour 120 cas dans la littérature. 20 cas avaient une calcémie soit normale, soit élevée. 76 cas avaient une hypercalcémie à tous les examens. 24 cas n'avaient pas un seul chiffre en-dessus de la normale. Il est extrêmement important, chaque fois que l'on suspecte l'hyperparathyroïdisme, de faire des examens multiples du calcium sérique.

En moyenne, la calcémie normale est de 90 à 110 mg/litre, mais les chiffres normaux varient selon les méthodes d'examen et il importe de se renseigner sur les chiffres normaux selon la méthode utilisée. Ceci est vrai également pour la phosphorémie, ainsi que pour les autres examens biologiques dont on va parler plus loin.

On doit connaître aussi le taux des protéines sanguines car une partie du calcium sanguin est sous la forme ionisée et l'autre est liée aux protéines. Une hypoprotéïnémie peut donc faire baisser le taux de calcium total (22).

Nous avons trouvé la phosphorémie rapportée dans 150 cas d'hyperparathyroïdisme dans la littérature. Dans 86 cas tous les examens étaient abaissés en-dessous de la normale (25 à 40 mg/litre chez l'adulte). 29 cas avaient au moins un examen en-dessous de la normale. Dans 35 cas, tous les examens étaient soit normaux, soit élevés.

Lorsque l'insuffisance rénale est très avancée, la phosphorémie augmente et ensuite on peut voir une baisse de la calcémie. Mais ceci n'a pas été le cas dans la plupart des examens cités ci-dessus. On peut voir une phosphorémie normale dans l'hyperparathyroïdisme avec une fonction rénale normale. GOLDMAN & BASSETT (19) ont étudié le métabolisme rénal du phosphate chez les sujets euparathyroïdiens ayant des taux de filtration glomérulaire allant de 142 à 1,4 ml/minute (normal autour de 100 ml/minute). A l'exception d'un seul cas, la phosphorémie restait normale jusqu'à un taux de filtration en-dessous de 25 ml/minute.

Le calcium urinaire, moins souvent recherché, n'est pas non plus toujours anormal. Madame Mc GEOWN (34) a déterminé le calcium urinaire chez cinq hommes et cinq femmes normaux qui suivaient un régime très pauvre en calcium. Elle a trouvé une moyenne de 92 mg/24 heures avec SD de 31. Elle a pris comme limite supérieure de la normale la moyenne plus 2SD, c'est-à-dire 154 mg/ 24 heures. Avec ce standard, elle a trouvé trois malades sur dix ayant une calciurie normale.

Quant à la phosphatase alcaline, elle est un reflet du remaniement osseux et peut être aussi bien normale que non dans l'hyperparathyroïdisme. De toute façon, on ne rencontre pas de chiffres très élevés comme au cours de la maladie de PAGET.

Si ces trois signes : hypercalcémie, hypercalciurie et hypophosphorémie sont rarement présents ensemble dans l'hyperparathyroïdisme, il est aussi vrai qu'ils sont très rarement tous absents. Mais comme nous l'avons vu, il est important que le diagnostic soit sûr avant l'intervention. Alors, on a recherché d'autres examens biologiques qui pourraient renforcer le diagnostic. Aussi, a-t-on essayé de trouver des examens biologiques qui pourraient mettre en évidence plus nettement les cas au tout début, alors que l'hypercalcémie est tout à fait minime. Nous allons examiner certains de ces tests qui peuvent être effectués par des laboratoires ordinaires.

REABSORPTION TUBULAIRE MAXIMUM DU PHOSPHORE (TmP).

Le phosphate inorganique du sérum passe à travers le glomérule. Donc, le taux de filtration du phosphore (GFP) égale le taux de filtration glomérulaire (GFR) multiplié par le phosphore sanguin (Sp). La réabsorption tubulaire du phosphore est égale à la différence entre ce chiffre et le phosphore urinaire.

Le taux de phosphore urinaire ne dépasse jamais le GFP, c'est-à-dire que le phosphore n'est pas sécrété par le tubule.

En surchargeant le sang en phosphore, on a démontré qu'il existe un TmP, c'est-à-dire un point après lequel toute augmentation de GFP est suivie d'une augmentation égale du phosphore urinaire (49). Ce TmP est diminué par des injections répétées de l'hormone parathyroïdienne, et il est augmenté dans l'hypoparathyroïdisme (41, 26). On peut donc croire que la détermination du TmP donnerait un reflet de l'activité des parathyroïdes.

Mais, contrairement au Tm du glucose, par exemple, le TmP varie considérablement d'un sujet normal à un

autre et même chez le même individu, à un degré tel que le terme TmP moyen normal est complètement dépourvu de sens (49).

Donc, comme il n'y a pas de chiffre de contrôle, on ne peut pas déterminer les écarts de la normale. En plus, la surcharge sanguine en phosphore est très difficile à faire d'une façon standard en clinique (33).

Ce test n'a pas d'intérêt pratique dans le diagnostic de l'hyperparathyroïdisme.

LE COEFFICIENT DE REABSORPTION TUBULAIRE DU PHOSPHORE (%TRP).

Il s'agit du rapport entre le phosphore filtré à travers le glomérule (GFP) et le phosphore réabsorbé par le tubule (TRP). Les premiers travaux ont été faits par CRAWFORD & coll. (17). Quand les apports du phosphore sont variables l'animal normal peut maintenir un niveau de phosphore sanguin à peu près constant par les variations de l'élimination rénale du phosphore. Ce pouvoir est perdu après parathyroïdectomie. On a démontré que les valeurs absolues du TRP sont variables et chez l'animal normal et chez l'animal parathyroïdectomisé, mais que le rapport TRP/GFP varie seulement chez l'animal intact ; il reste fixe après parathyroïdectomie. Il en découle que la valeur TRP/GFP est réglée largement par l'hormone parathyroïdienne. Autrement dit, l'hormone parathyroïdienne détermine la proportion du filtrat glomérulaire du phosphore qui est réabsorbé par le tubule.

En l'absence de l'hormone parathyroïdienne, la valeur TRP/GFP est fixe près de l'unité. Au fur et à mesure que l'on injecte l'extrait parathyroïdien, la valeur du TRP/GFP tombe vers zéro.

De ces faits on peut voir que la valeur TRP.GFP peut servir d'indice de l'activité des parathyroïdes.

On a utilisé plusieurs moyens pour déterminer cette valeur. La dérivation de celui qui paraît le plus pratique est la suivante. La quantité du phosphore filtré égale le taux de filtration glomérulaire (GFR) multiplié par le phosphore sanguin (Sp). La quantité de phosphore filtré, moins la quantité du phosphore excrété dans l'urine (concentration urinaire du phosphore (Up) multiplié par le volume urinaire (V)) est la quantité du phosphore réabsorbé. Si l'on divise cette dernière valeur par la quantité de phosphore filtré, on a le coefficient du phosphore réabsorbé. En multipliant par 100, on l'exprime en pourcentage : %TRP.

$$\%TRP = 100 \times \frac{(GFR \times Sp) - (Up \times V)}{(GFR \times Sp)} \quad (I)$$

Algébriquement, on dérive :

$$\%TRP = 100 \times 1 - \frac{Up \times V}{GFR \times Sp} \quad (II)$$

Or, $\frac{Up \times V}{Sp}$ est la clearance du phosphore. On peut utiliser comme mesure du GFR la clearance de la créatinine endogène.

$$\text{Donc, } \%TRP = 100 \times 1 - \frac{\text{clearance du phosphore}}{\text{clearance de la créatinine}} \quad (III)$$

Du point de vue pratique, il est beaucoup plus simple d'utiliser la clearance de la créatinine endogène comme mesure du GFR

que de déterminer la clearance de l'inuline. On a démontré que la méthode n'est pas exacte (35), mais l'erreur est très petite, et pour les besoins cliniques, la clearance de la créatinine endogène sert aussi bien que la clearance de l'inuline, même en présence d'une insuffisance rénale (10). Il reste un autre problème pratique si l'on utilise la formule III pour déterminer le %TRP. Comme la clearance est fonction du temps, il est nécessaire de collecter toute l'urine pour une période très exactement déterminée. Ceci est très difficile dans les services hospitaliers non spécialisés et presque impossible chez le malade en clientèle. On peut éliminer ce problème de la façon suivante. La clearance d'une substance X égale la concentration urinaire (Ux) multipliée par le volume d'urine (V), divisé par la concentration sanguine (Sx) :

$$\text{clearance} = \frac{U_x \times V}{S_x}$$

Reprenant la formule III :

$$\%TRP = 100 \times 1 - \frac{\frac{U_p \times V}{S_p}}{\frac{U_{cr} \times V}{S_{cr}}} \quad (IV)$$

Algébriquement, on dérive :

$$\%TRP = 100 \times 1 - \frac{U_p \times S_{cr}}{S_p \times U_{cr}} \quad (V)$$

La formule V ne demande que des déterminations simultanées de créatinine et de phosphore dans le sang et dans l'urine.

Les valeurs normales du %TRP vont de 82 à 95 en moyenne, avec une légère variation des limites d'un laboratoire à l'autre. Des valeurs de 50 à 80 % sont caractéristiques de l'hyperparathyroïdisme. Mc GEOWN (34) déclare que le %TRP normal varie selon le taux de phosphorémie, et elle a construit un graphique sur lequel on détermine le chiffre normal du %TRP comme fonction de la phosphorémie. Cette considération est fausse. Elle est arrivée à sa conclusion et elle a construit son graphique en augmentant la phosphorémie des sujets normaux par des perfusions intra-veineuses de sels de phosphore, tout en déterminant le %TRP à des niveaux différents. Mais il a été démontré qu'une augmentation des apports en phosphore est suivie d'une hyperactivité physiologique des parathyroïdes (17, 50), ce qui, nous l'avons vu, donne une baisse du %TRP. Donc, la conclusion de Mc GEOWN confond un effet (la variation de la phosphorémie) avec sa cause (la variation de l'apport phosphorique). Il est nécessaire, d'ailleurs, qu'il y ait un apport normal de phosphore dans le régime lorsqu'on détermine le %TRP.

Si l'on prend des sujets hyperparathyroïdiens qui ont un %TRP sub-normal et si on les mets au régime pauvre en phosphore pendant six jours, on constate que le %TRP remonte à

un niveau normal et y reste. Or, souvent, les hyperparathyroïdiens sont mis au régime pauvre en phosphore pour traiter une néphrolithiase et ils auront pour cette raison un %TRP normal (21, 31). Avant de déterminer le %TRP chez ces malades il faut leur donner un apport phosphorique d'au moins un gramme par jour pendant au moins trois jours (41).

La normalisation du %TRP chez ces malades n'est pas due à une baisse de l'activité parathyroïdienne. Les adénomes ne répondent pas d'une manière physiologique aux changements du milieu intérieur. REISS & ALEXANDER (41) l'expliquent par la théorie suivante. Le TmP est abaissé dans l'hyperparathyroïdisme. Le %TRP tombe dans cette maladie car le taux du phosphore filtré est proche du TmP abaissé. Si l'on diminue les apports, on baisse le taux du phosphore filtré (20). Ainsi, le taux du phosphore filtré pendant le régime est nettement en dessous du TmP et le %TRP est normal.

Après parathyroïdectomie, le %TRP redevient normal. Il peut même monter au-dessus de la normale pendant la semaine post-opératoire, pour y revenir après (43, 45, 47).

Le %TRP est loin d'être un test parfait pour le diagnostic de l'hyperparathyroïdisme. Depuis les travaux de CRAWFORD, plusieurs études ont démontré que d'autres maladies

peuvent donner des %TRP entre 50 et 80. Parmi ces maladies, il y a l'ostéomalacie, la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN, les myélomes multiples, le syndrome de De TONI-FANCONI-DEBRE, le rachitisme résistant à la vitamine D, certaines maladies rénales sans azotémie et les maladies des buveurs de lait (12, 14, 21, 41, 43). Certaines de ces maladies donnent aussi une hypercalcémie, mais le diagnostic différentiel est assez facile (voir ce chapitre). Beaucoup plus difficile est le cas de certaines tumeurs malignes qui peuvent donner hypercalcémie et baisse du %TRP même quand il n'y a pas de métastases osseuses (41, 44).

Inversement, on trouve dans la littérature plusieurs cas d'hyperparathyroïdisme vérifiés chirurgicalement avec des %TRP normaux à plusieurs examens successifs (23, 34, 41).

Comme l'insuffisance rénale est le résultat fréquent de l'hyperparathyroïdisme, il serait intéressant de savoir les effets de l'insuffisance rénale sur le %TRP. Plusieurs études ont été faites à cet égard, chez les malades sans hyperparathyroïdisme. Ces études montrent nettement que le %TRP tombe lorsque le taux de filtration glomérulaire (GFR) est anormalement bas. Quand le GFR est à 20 à 40 % de la normale, le %TRP est souvent à 50 ou moins et peut tomber même à zéro (18, 19).

Une partie au moins de cette chute du %TRP paraît due à l'augmentation de la phosphorémie associée à un néphron diminué et à l'impuissance des tubules fonctionnels qui restent à absorber de plus grandes quantités de phosphore filtré. On croit que l'hyperparathyroïdisme secondaire joue aussi un rôle (43) mais on a démontré que les tubules, dans l'insuffisance rénale, restent sensibles aux apports exogènes de l'extrait parathyroïdien. Quoi qu'il en soit, il est évident que le %TRP est inutile dans le diagnostic d'hyperparathyroïdisme primitif dans les grandes insuffisances rénales. TALPERS & STEIN (47) trouvent que le %TRP ne peut plus être utilisé en diagnostic pour un GFR inférieur à 60 ml/minute. Pour cette raison, ils déterminent toujours la clearance de la créatinine. Mais il y a d'autres indices plus simples qui donnent une bonne idée du fonctionnement rénal : créatinine sanguine, azote sanguin, élimination rénale de la phénosulfonépthaléine, etc.

Chez la malade présentée dans cette thèse, on voit que le %TRP après la première semaine post-opératoire est anormalement bas (voir tableau I). Ceci est sans doute dû à son insuffisance rénale. Il est intéressant de noter quand même que le %TRP est nettement supérieur au chiffre pré-opératoire et que le phénomène de "rebound" s'observe immédiatement après l'intervention.

Malgré ses défauts, le %TRP est un test utile, surtout dans le diagnostic d'hyperparathyroïdisme vu précocement dans son évolution et dans des cas frustes. En plus, il est très simple de le faire ; il ne faut qu'un prélèvement sanguin et urinaire ; on peut le faire même en dehors du service hospitalier et il peut donc servir pour dépister des malades.

CLEARANCE DU PHOSPHORE (Cp).

Certains auteurs, tout en admettant l'intérêt du métabolisme rénal du phosphore dans le diagnostic de l'hyperparathyroïdisme, posent une objection technique à l'étude du %TRP (31, 33). Ils soulignent le fait que pour chacune des méthodes utilisées pour déterminer le taux de créatinine, il y a un grand facteur d'erreur, surtout pour la créatinine urinaire. Aussi, disent-ils, comme on fait une détermination de deux substances différentes, les erreurs sont additionnées. Pour éliminer ce problème, ils proposent de remplacer le %TRP par la mesure de la clearance du phosphore.

Il faut savoir que la Cp est plus élevée pendant l'après-midi et que l'hyperglycémie (entre autre) peut la faire varier également. Donc, il est nécessaire de la déterminer le matin, à jeun, dans des conditions standard.

Une étude (31) a trouvé une valeur normale de 10, 8 plus ou moins 2,7 ml/minute. Une autre (33) a trouvé, dans les mêmes conditions, 8,7 plus ou moins 3,6 ml/minute. Dans dix cas sur onze d'hyperparathyroïdisme, la Cp était élevée (18 à 48 ml/minute). Dans tous les cas, elle est ramenée à la normale après parathyroïdectomie. Le seul cas avec une Cp normale était une insuffisance rénale avec Cp à 13. Or, la Cp dans l'insuffisance rénale est abaissée au-dessous de 3 ml/minute. C'est-à-dire que, inversement à ce qui se passe avec le %TRP, l'insuffisance rénale et l'hyperparathyroïdisme font varier la Cp dans des sens opposés. Devant une insuffisance rénale, une Cp normale peut faire penser à l'hyperparathyroïdisme. Ceci a été le cas chez la malade présentée dans cette thèse. Avant l'intervention, elle a eu un GFR de 18,4 ml/minute (normal 90 à 120) et une Cp de 15,4 ml/minute (normale 6 à 15 dans notre laboratoire). Mais on ne peut pas dire, de ces seuls faits, s'il s'agit d'hyperparathyroïdisme primitif ou secondaire ; les effets seraient les mêmes. Donc la Cp n'est pas plus utile au diagnostic que le %TRP lorsqu'il y a insuffisance rénale. En plus, elle est plus difficile à faire car le temps de collection des urines doit être strictement contrôlé. Son intérêt clinique paraît être limité.

PRIVATION EN PHOSPHORE.

ALBRIGHT & coll. ont constaté en 1932 qu'une augmentation des apports en phosphore par voie digestive chez les hyperparathyroïdiens pouvait inverser les signes biochimiques classiques de la maladie, éliminant l'hypercalcémie, l'hypophosphorémie et l'hypercalciurie (2). Comme le régime normal est riche en phosphore, on a postulé qu'un régime pauvre en phosphore pourrait accentuer les signes biologiques chez ces malades. Ainsi, CHAMBERS & coll. (14) ont mis à un régime pauvre en phosphore, pendant six jours, cinq sujets normaux et cinq hyperparathyroïdiens. Chez les sujets normaux la phosphorémie a baissé et il n'y a pas eu de changement significatif de la calcémie. Chez quatre des malades qui avaient eu une hypophosphorémie avant l'épreuve, il y avait soit augmentation, soit légère diminution du phosphore. Mais chez le seul malade qui avait une phosphorémie normale, il y eut une baisse du phosphore à un taux nettement pathologique. Tous les malades d'ailleurs, ont eu une augmentation de la calcémie.

Ces résultats ont été reproduits dans d'autres études (22, 23). L'administration par voie buccale de sels d'aluminium une demi-heure avant chaque repas fait baisser davantage les apports phosphoriques en bloquant l'absorption intestinale du phosphore.

Une étude très intéressante a été faite sur la privation en phosphore par PRONOVE & coll. (40). Ils ont utilisé un régime contenant moins de 200 mg de calcium et à peu près 500 mg de phosphore par jour, avec 45 ml d'hydroxide d'alumine une demi-heure avant chaque repas. Ils ont donné ce régime à dix-huit hyperparathyroïdiens dont seulement neuf avaient une hypercalciurie avant le test. Chez chacun de ces malades, le calcium urinaire a dépassé 250 mg/24 heures pendant le test. Chez les sujets de contrôle, la calciurie n'a jamais dépassée 230 mg/24 heures. Lorsqu'ils ont répété le test chez les sujets contrôles, en leur administrant de l'hormone parathyroïdienne, la calciurie a dépassé 250 mg/24 heures sans variation de la phosphorémie ni de la calcémie. On a refait le test chez cinq de ces malades après parathyroïdectomie avec des résultats normaux. Chez trois autres malades avec hypercalciurie et néphrolithiase, la calciurie n'a pas dépassé 230 mg/24 heures pendant ce test. Quand on les a opérés, tous les trois avaient les parathyroïdes normales.

Il apparaît donc, que la privation en phosphore pourrait être utilisée pour renforcer le diagnostic d'hyperparathyroïdisme, surtout en mesurant la calciurie. Evidemment, ce n'est pas un test de dépistage.

TOLERANCE AU CALCIUM.

On a étudié l'effet de la perfusion de sels de calcium sur le métabolisme du phosphore et du calcium. On utilise la technique suivante : perfusion en quatre heures de gluconate-glucoheptonate de calcium à la dose de 15 mg/Kg de poids, dissout dans un litre de sérum physiologique ; mais il est démontré que les effets sont les mêmes avec le gluconate de calcium ou le chlorure de calcium et on peut utiliser aussi le sérum glucosé (29).

On a constaté que chez le sujet normal il y a augmentation de la phosphorémie et chute du phosphore urinaire de 24 heures (parfois le phosphore urinaire monte pendant la perfusion, mais il retombe après et le chiffre est toujours plus bas pour l'urine des 24 heures du test comparé au jour de contrôle). Chez le sujet complètement hypoparathyroïdien, il y a augmentation de la phosphorémie et augmentation marquée du phosphore urinaire de 24 heures (27, 29, 38, 51).

Pour expliquer ces variations on a invoqué deux mécanismes. Premièrement, l'hypercalcémie provoquerait une freination de la sécrétion des parathyroïdes, ce qui donne une chute de l'élimination urinaire du phosphore. Mais cela n'explique pas l'augmentation de la phosphorémie chez les hypoparathy-

roïdiens qui n'ont pas de sécrétion à freiner. D'ailleurs, la phosphorémie commence à augmenter chez les sujets normaux avant la chute de la diurèse de phosphore ; elle monte même pendant la perfusion quand il y a l'augmentation transitoire de la diurèse de phosphore. Pour expliquer ces faits, on suppose que l'hypercalcémie mobilise le phosphore intra-cellulaire par un moyen qui n'est pas encore déterminé (27, 29). (Afin d'éliminer l'effet de la variation nycthémérale de l'excrétion du phosphore, on a fait les perfusions à des temps différents de la journée ; les résultats sont les mêmes (38)).

Si l'hypercalcémie provoquée agit par freination des parathyroïdes chez les sujets normaux, un excès d'hormone doit bloquer la chute de la diurèse du phosphore chez eux. Or, cela a été démontré en injectant de fortes doses d'extrait parathyroïdien (300 UI/jour) pendant l'épreuve (27).

De ces faits, on peut supposer que ce test est utilisable dans le diagnostic d'hyperparathyroïdisme, car le tissu parathyroïdien anormal ne répond pas à un mécanisme de freination physiologique. Ainsi, on trouve dans la littérature plusieurs études de perfusions calciques chez les hyperparathyroïdiens. Les résultats sont à première vue décevants. Dans certains cas, l'augmentation de la phosphorémie est égale à

celle des sujets normaux (2, 14, 23); dans d'autres cas, il y a augmentation sub-normale ou chute (14, 29). Même phénomène pour la diurèse phosphorique : comparée à une journée de contrôle, cas avec augmentation, cas sans changement, cas avec chute (14, 29). Pour mettre de l'ordre dans cette confusion, certains auteurs ont proposé des graphiques compliqués sur lesquels on compare les variations de phosphorémie et de phosphore urinaire ; la forme des courbes serait différente chez les sujets normaux et les hyperparathyroïdiens. Ces méthodes ne sont guère pratiques.

Une étude toute récente de PRONOVE & BARTTER (39) semble apporter une solution. Ils ont fait des perfusions calciques à dix-huit malades et à six sujets normaux, en mesurant le phosphore urinaire pendant les 24 heures précédant la perfusion (jour de contrôle), le jour de l'épreuve et le jour suivant.

Chez tous les sujets normaux, le taux de phosphore urinaire le jour de la perfusion a été de 21 à 53 % en-dessous du taux de la journée de contrôle, et le jour après la perfusion il a été de 12 à 57 % en-dessus du taux de la journée de contrôle. En somme, il y a eu une chute suivie d'un "rebound".

Chez neuf des malades le phosphore urinaire a augmenté ou est resté inchangé le jour de la perfusion. Chez six d'entre eux, il y a eu une chute de moins de 13 %. Chez les trois autres, le phosphore urinaire a baissé autant que chez les sujets normaux (19, 22 et 28 %). Le jour suivant la perfusion, le phosphore urinaire a été plus bas que celui de la journée de contrôle chez neuf des malades, plus haut (3 à 55 %) chez les neuf autres. Mais aucun des malades qui avaient une chute de plus de 13 % le jour de la perfusion a excrété plus de phosphore le jour suivant la perfusion que le jour du contrôle. C'est-à-dire que, chute normale et "rebound" normal n'a pas eu lieu chez un seul malade, tandis que cela a été le cas chez tous les sujets normaux.

Chose curieuse, si l'on réexamine les études de tolérance au calcium faites avant le travail de PRONOVE & BARTTER, on trouve plusieurs cas d'hyperparathyroïdisme où ces mêmes résultats ont été retrouvés, sans que la signification en ait été tirée (7, 12, 29).

Ce phénomène de "rebound" a aussi été démontré expérimentalement (38). Lorsqu'on injecte de l'extrait parathyroïdien à des sujets normaux, on a une augmentation de la diurèse de phosphore de 83 % en moyenne. Si l'on fait la même

injection après perfusion calcique, l'augmentation est de 23,7 % en moyenne.

Ce test, comme la privation en phosphore, ne peut évidemment pas être utilisé pour dépister des malades, mais il semble qu'il peut être très utile pour confirmer le diagnostic avant l'intervention.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec les autres maladies osseuses qui peuvent être confondues avec les troubles osseux de l'hyperparathyroïdisme, et les autres maladies qui donnent une hypercalcémie.

Maladies osseuses.

On peut considérer d'abord les déminéralisations dues à des maladies osseuses métaboliques.

L'ostéoporose a plusieurs causes, les plus fréquentes étant la post-ménopause, la vieillesse et syndrome de CUSHING. Dans ces cas, la calcémie et la phosphorémie sont normales. Une exception est l'ostéoporose secondaire à une immobilisation, où la calcémie et la phosphorémie sont élevées ; mais l'immobilisation serait évidente et en plus, l'hyperphosphorémie n'est pas accompagnée d'un dysfonctionnement rénal. Dans l'ostéoporose la phosphatase alcaline est toujours normale ou même abaissée, ce qui est unique en présence d'une déminéralisation importante. La lamina dura manque rarement et le crâne n'est presque jamais atteint, à l'inverse de ce qui se passe dans l'atteinte osseuse de l'hyperparathyroïdie. On peut retrouver en plus une déminéralisation, des déformations et des fractures, mais il n'y a pas de kystes ni de tumeurs.

Dans l'ostéomalacie la phosphorémie est abaissée et il y a augmentation de la phosphatase alcaline, mais la calcémie et la calciurie sont basses ou normales. La lamina dura peut manquer, mais il n'y a jamais ni kystes, ni tumeurs.

Dans le rachitisme on constate les mêmes choses et en plus il y a des signes radiologiques typiques des épiphyses.

L'ostéogenésis imperfecta ne pose pas de problème. L'anamnèse révèle l'hérédité, les fractures multiples depuis la naissance. Les sclères sont bleues. Radiologiquement le crâne est mince et non pas décalcifié. La lamina dura est toujours présente, le phosphore et le calcium sérique normaux.

Considérons maintenant les déminéralisations secondaires aux maladies osseuses locales.

Dans le syndrome d'ALBRIGHT, ou dysplasie fibreuse des os, les lésions osseuses ne sont pas généralisées (1). Ces lésions sont disséminées unilatéralement et il y a hyperostose et hypoostose. Les clichés du crâne montrent une augmentation de la densité de la base. La calcémie et la phosphorémie sont normales.

La maladie de PAGET ne donne pas d'hypercalcémie ni d'hypophosphorémie. La phosphatase alcaline, au contraire, est très augmentée. On peut voir des complications rénales tardivement dans l'évolution de la maladie, mais elles sont moins fréquentes que dans l'hyperparathyroïdisme.

Les myélomes multiples (maladie de KAHLER) donnent assez fréquemment des lésions osseuses radiologiquement semblables à celles de l'hyperparathyroïdisme, mais le plus souvent, on voit des lésions crâniennes "à l'emporte pièce" typiques. On peut aussi trouver hypercalcémie et néphrolithiase. La phosphorémie est élevée, mais peut être abaissée. La phosphatase alcaline est rarement anormale. Les urines de ces malades donnent une réaction de BENCE-JONES. Il y a souvent hyperglobulinémie et augmentation des plasmocytes. La moelle osseuse montre une formule pathognomonique.

Les métastases osseuses malignes peuvent donner hypercalcémie, hypophosphorémie, hypercalciurie, augmentation de la phosphatase alcaline et néphrolithiase. Mais les lésions osseuses sont circonscrites et on trouve facilement de l'os normal. Souvent, on peut trouver la tumeur primitive (sein, prostate, rein, thyroïde, bronche).

L'hyperparathyroïdisme secondaire à l'insuffisance rénale.

Dans ce cas il y a rétention de phosphore à la suite de l'insuffisance rénale. Le calcium sérique tombe pour pallier l'hyperphosphorémie. L'hypocalcémie provoque une hyperplasie des parathyroïdes. Donc, on voit une ostéite fibro-kystique généralisée avec hypocalcémie et hyperphosphorémie. Le diagnostic différentiel peut être très difficile, sinon impossible, avec un hyperparathyroïdisme primitif compliqué d'une insuffisance rénale sévère avec rétention phosphorique.

Maladies qui donnent une hypercalcémie.

On en a déjà vu trois (les myélomes multiples, les métastases osseuses malignes et l'ostéoporose d'immobilisation). Il y en a d'autres, en dehors des erreurs de dosage qui, pour ALBRIGHT (5) sont la cause la plus fréquente.

L'hypervitaminose D est révélée par l'anamnèse.

Il en serait de même dans la maladie des buveurs de lait (par exemple chez les ulcéreux au régime riche en lait et alcalins). D'ailleurs, dans cette maladie il y a hypercalcémie sans hypercalciurie et la phosphorémie est normale ou élevée. Avec régime pauvre en calcium tout rentre dans l'ordre.

La maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN peut être accompagnée de troubles osseux, d'hypercalcémie, d'hypercalciurie, d'une augmentation de phosphatase alcaline et d'une néphrolithiase, mais il y a rarement chute de la phosphorémie. Les lésions osseuses sont localisées pour la plupart aux mains et aux pieds, il y a souvent hyperprotéïnémie et il n'y a pas de déminéralisation générale. Lorsqu'il y a hypercalcémie une épreuve aux corticostéroïdes ramène la calcémie à la normale, ce qui n'est pas le cas dans l'hyperparathyroïdisme.

La maladie de BASEDOW peut donner une hypercalcémie. Dans ce cas, le %TRP est toujours normal (9). Chez trois hyperthyroïdiens avec hypercalcémie et %TRP abaissé, on a retrouvé un adénome parathyroïdien associé (11). Ces trois malades avaient, en plus, des antécédents de néphrolithiase.

Il y a des carcinomes qui donnent des signes biochimiques de l'hyperparathyroïdisme sans qu'il y ait la moindre métastase osseuse. SCHATTEN & coll. (44) présentent un cas de carcinome de la vulve chez une femme de 72 ans avec hypercalcémie, hypophosphorémie, hypercalciurie et %TRP abaissé. Ces signes persistaient malgré un régime dépourvu de calcium. On a alors exploré le cou et fait une thyroïdectomie sans trouver de tissu parathyroïde anormal. Le carcinome a été extirpé et aussitôt après,

calcémie, phosphorémie, calciurie et %TRP sont revenus à la normale. Le carcinome a rapidement récidivé et avec lui tous les signes chimiques de l'hyperparathyroïdisme sont revenus. A l'autopsie on n'a trouvé aucune maladie osseuse et aucun tissu parathyroïde anormal. On doit conclure que le carcinome a pu élaborer une substance qui avait une action similaire à l'hormone parathyroïdienne. Le diagnostic différentiel est alors impossible.

CONCLUSIONS

1.- La fréquence de l'hyperparathyroïdisme primitif est plus grande que l'on ne croyait. Cette augmentation de fréquence semble être due à un dépistage plus poussé de la maladie.

2.- La fréquence de la forme classique d'hyperparathyroïdisme : l'ostéite fibro-kystique de RECKLINGHAUSEN, baisse, tandis que les autres manifestations cliniques se voient de plus en plus souvent.

3.- Il faut chercher l'hyperparathyroïdisme chez tout malade qui présente une néphrolithiase, une néphrocalcinose, une maladie squelettique déminéralisante ou ostéolytique, une polyurie-polydipsie et peut être aussi chez tout malade ayant un ulcère peptique. En ce qui concerne les autres manifestations cliniques, il est certain que si l'on fait un dosage de la calcémie chez tous les malades ayant pancréatite, infection urinaire récurrente, vomissements pernicioeux et troubles psychiques à début brusque, on trouvera beaucoup de calcémie normale. De toute façon, devant ces signes, il faut penser à l'hyperparathyroïdisme.

4.- L'hypercalcémie est le signe le plus constant et le plus simple à rechercher dans l'hyperparathyroïdisme.. L'hypophosphorémie et l'hypercalciurie sont souvent absentes.

5.- Lorsqu'on suspecte le diagnostic, il faut faire des examens multiples de la calcémie. Un seul examen normal n'élimine point le diagnostic.

6.- La réabsorption tubulaire maximum du phosphore (TmP) n'a pas d'intérêt clinique dans l'hyperparathyroïdisme.

7.- La détermination du coefficient de réabsorption tubulaire du phosphore (%TRP) est assez simple à faire de sorte que ce test peut être utilisé pour dépister l'hyperparathyroïdisme dans les cas suspects. Il peut être utile surtout dans les cas douteux vus précocement, avec calcémie normale. Une formule simple pour le %TRP est présentée.

8.- La mesure de la clearance du phosphore en diagnostic d'hyperparathyroïdisme est évaluée. Ce test a peu d'intérêt clinique.

9.- Le test de privation en phosphore peut être utile pour vérifier le diagnostic avant l'intervention. Il donne une augmentation nette de la calciurie chez les hyperparathyroïdiens et augmente aussi l'hypercalcémie et l'hypophosphorémie.

10.- Le test de la tolérance au calcium intra-veineux est lui aussi utile pour vérifier le diagnostic. Il donne une baisse de la diurèse phosphorique, suivie d'une augmentation marquée chez les sujets normaux. Ces variations ne se voient pas chez les hyperparathyroïdiens.

11.- Un cas d'ostéite fibro-kystique de RECKLINGHAUSEN est rapporté.

Vu le Doyen :

L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Université

de Paris :

J. ROCHE

Vu le Président :

L. de GENNES

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBRIGHT, F.
Polyostotic fibrous dysplasia : a defence of the entity.
J. Clin. Endoc. and Metab., 7: 307-324, 1947.
2. ALBRIGHT, F., BAUER, W., CLAFLIN, D & COCKRILL, J.R.
Studies in parathyroid physiology : III. The effect of phosphate ingestion on clinical hyperparathyroidism.
J. of Clin. Invest., 11 : 411-435, 1932.
3. ALBRIGHT, F., BAUER, W., ROPES, M. & AUB, J.C.
Studies of calcium and phosphorus metabolism : IV. The effect of the parathyroid hormone.
J. of Clin. Invest., 7 : 138-181, 1929.
4. ALBRIGHT, F. & ELLSWORTH, R.
Studies on the physiology of the parathyroid glands: I. Calcium and phosphorus studies on a case of idiopathic hypoparathyroidism.
J. of Clin. Invest., 7 : 183-201, 1929.
5. ALBRIGHT, F., & REIFENSTEIN, E.C. Jr.
The parathyroid glands and metabolic bone disease.
Williams and Wilkins, Baltimore, 1948.
6. BARNICOT, N.A.
The local action of the parathyroid and other tissues on bone in intracerebral grafts.
J. Anat. 82 : 233-248, 1948.

7. BAYLOR, C.R. & coll.
Fate of intravenously administered calcium. Effect on urinary calcium and phosphorus, fecal calcium and Ca/P balance.
J. of Clin. Invest., 29 : 1167-1183, 1950.
8. BLACK, B.M.
Recognition of hyperparathyroidism.
Amer. J. of Surg., 96 : 613-614, 1958.
9. BOGDONOFF, M.D., WOODS, A.H., WHITE, J.E. & ENGEL, F.L.
Hyperparathyroidism.
Amer. J. of Med., 21 : 583-595, 1956.
10. BROD, J. & SIROTA, J.H.
J. of Clin. Invest. , 27 : 645-663, 1948.
11. BURTZ, W. , EISENBERG, E., BOWERS, C.Y & PONT, M.
Differentiation between thyroid and parathyroid causes of hypercalcemia.
Ann. Int. Med., 54 : 610-619, 1961.
12. BOYCE, J., & BRADSHAW, A.
Differentiation of hyperparathyroidism and other diseases associated with urinary calculi : a clinical evaluation of some currently available laboratory methods.
J. Urol., 85 : 223-232, 1961.
13. CASTLEMAN, B.
Case records of the Massachusetts General Hospital.
New England J. Med., 232 : 255-259, 1945.
14. CHAMBERS, E.L. Jr., GORDAN, G.S., GOLDMAN, L. & REIFENSTEIN, E.C. Jr.
Tests for hyperparathyroidism : tubular reabsorption of phosphate, phosphate privation and calcium infusion.
J. Clin. Endoc. and Metab., 16 : 1507-1521, 1956.

15. CHANG, H.
Localized reabsorption of bone adjacent to parathyroid grafts.
Anat. Rec., 106 : 266-267, 1950.
16. COPE, O.
Hyperparathyroidism.
J. Missouri State Med. Assoc., 39 : 273-281, 1942.
17. CRAWFORD, J., OSBORNE, M. Jr., TALBOT, M. & MORRILL, M., TERRY.
The parathyroid glands and calcium homeostasis.
J. Clin. Invest., 29 : 1448-1461, 1950.
18. GERSHBERG, H., SHIELDS, D.R., & KOVE, S.S.
The acute effects of parathyroid extract in states of edema, diminished renal function and parathyroid disease.
J. Clin. Endoc. and Metab., 19 : 681-691, 1959.
19. GOLDMAN, R. & BASSETT, S.H.
PHOSPHORUS EXCRETION IN RENAL FAILURE.
J. of Clin. Invest., 33 : 1623-1628, 1954.
20. GOLDMAN, R. & BASSETT, S.H.
Renal regulation of phosphorus excretion.
J. Clin. Endoc. and Metab., 18 : 981-990, 1958.
21. GOLDMAN, L., GORDAN, G.S. & CHAMBERS, E.L. Jr.
Changing diagnostic criteria for hyperparathyroidism.
Ann. Surg., 146 : 407-416, 1957.
22. GOLDZIEHER, J.W.
New technics in the diagnosis of hyperparathyroidism.
Geriatrics, 13 : 483-488, 1958.
23. GOLDZIEHER, J.W., HEANEY, J.P. & FAIRWEATHER, M.J.
Problems in diagnosis and management of functioning parathyroid tumors.
J. Am. Med. Assoc., 164 : 1054-1061, 1957.

24. GUTMAN, A.B., TYSON, T.L. & GUTMAN, E.B.
Serum calcium, inorganic phosphorus and phosphatase activity in hyperparathyroidism, Paget's disease, multiple myeloma and neoplastic disease of the bones.
Arch. Int. Med., 57 : 379-413, 1936.
25. HELLSTRÖM, J.
Primary hyperparathyroidism : observations in a series of 50 cases.
Acta Endoc., 16 : 30-58, 1954.
26. HIATT, H.H. & THOMPSON, D.D.
The effects of parathyroid extract on renal function in man.
J. of Clin. Invest., 36 : 557-565, 1957.
27. HIATT, H.H. & THOMPSON, D.D.
Some effects of intravenously administered calcium on inorganic phosphate metabolism.
J. of Clin. Invest., 36 : 573-580, 1957.
28. HOWARD, J.E., FOLLIS, R.H.Jr., YENDT, E.R. & CONNOR, T.B.
Hyperparathyroidism : case report illustrating spontaneous remission due to necrosis of adenoma and study of incidence of necroses in parathyroid adenoma.
J.Clin. Endoc. and Metab., 13 : 997-1008, 1953.
29. HOWARD, J.E., HOPKINS, T.R. & CONNOR, T.B.
On certain physiologic responses to intravenous injection of calcium salts into normal, hyperparathyroid and hypoparathyroid persons.
J. Clin. Endoc. and Metab., 13 : 1-19, 1953.
30. KIRSNER, J.B.
Parathyroids and peptic ulcer.
Gastroenterology, 34 : 145-149, 1958.

31. KYLE, L.H., SCHAAF, M. & CANARY, J.J.
Phosphate clearance in the diagnosis of parathyroid dysfunction.
Amer. J. of Med., 24 : 240-248, 1958.
32. LICHTWITZ, A. de SEZE, S. & HIOCO, D.
Diagnostic biochimique des hyperparathyroïdies primitives.
Sem. Hôp. Paris, 98 : 3022-3025, 1960.
33. LIEVRE, J.A. & CAMUS, J.P.
Le coefficient d'épuration plasmatique (clearance) du phosphore minéral en clinique.
Rev. Rhum., 28 : 9-16, 1961.
34. Mc GEOWN, Mary G.
Normal standards of renal phosphate clearance and observations on calculus patients.
Clin. Sci., 16 : 297-307, 1957.
35. MANDEL, E.E., JONES, F.L., WILLIS, M.J. & CARGILL, W.N.
J. Lab. and Clin. Med., 38 : 112-126, 1951.
36. MIEHER, W.C. Jr., THIBAUDEAU, Y. & FRAME, B.
Primary hyperparathyroidism : a diagnostic challenge.
Arch. Int. Med., 107 : 361-371, 1961.
37. MUNSON, P.L.
Studies of the role of the parathyroids in calcium and phosphorus metabolism.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 60 : 776-792, 1955.
38. NORDIN, B.E.C. & FRASER, R.
The effect of intravenous calcium on phosphate excretion.
Clin.Sci., 13 : 477-490, 1954.
39. PRONOVÉ, P., & BARTTER, F.C.
Diagnosis of hyperparathyroidism.
Metabolism, 10 : 349-363, 1961.

40. PRONOVE, P., BELL, N.H. & BARTTER, F.C.
Production of hypercalciuria by phosphorus deprivation on a low calcium intake : a new clinical test for hyperparathyroidism.
Metabolism, 10 : 364-371, 1961.
41. REISS, E. & ALEXANDER, F.
The tubular reabsorption of phosphate in the differential diagnosis of metabolic bone disease.
J. Clin. Endoc. and Metab., 19 : 1212-1222, 1959.
42. ROGERS, H.M., KEATING, F.R.Jr., MORLOCK, C.G. & BARKER, N.W.
Primary hypertrophy and hyperplasia of parathyroid glands associated with duodenal ulcer : report of an additional case with special reference to metabolic, gastrointestinal and vascular manifestations.
Arch. Int. Med., 79 : 307-321, 1947.
43. SCHAAF, M. & KYLE, C.H.
Measurement of per cent renal phosphorus reabsorption in the diagnosis of hyperparathyroidism.
Am. J. Med. Sci., 228 : 262-288, 1954.
44. SCHATTEN, W.E., SHIP, A.G., PIEPER, W.J. & BARTTER, F.C.
Syndrome resembling hyperparathyroidism associated with squamous cell carcinoma.
Ann. Surg., 148 : 890-894, 1958.
45. SIROTA, J.H.
Renal tubular reabsorption of phosphate in hyperparathyroidism before and after removal of parathyroid adenoma (Abstract).
Fed. Proc., 12 : 133, 1953.
46. SNAPPER, I.
Bone disease in medical practice.
Grune and Stratton, New York, 1957.
47. TALPERS, S.J. & STEIN, J.D. Jr.
Tubular reabsorption of phosphorus as a measure of parathyroid activity.
Metabolism, 8 : 170-179, 1959.

48. THOMAS, W.C. Jr., WISWELL, J.G., CONNOR, T.B. & HOWARD, J.E.
Hypercalcemic crisis due to hyperparathyroidism.
Amer. J. Med., 24 : 229-239, 1958.
49. THOMPSON, D.D. & HIATT, H.H.
Renal reabsorption of phosphate in normal human
subjects and patients with parathyroid disease.
J. Clin. Invest., 36 : 550-556, 1957.
50. THOMPSON, D.D. & HIATT, H.H.
Effects of phosphate loading and depletion on the
renal excretion and reabsorption of inorganic
phosphate.
J. of Clin. Invest., 36 : 566-572, 1957.
51. VERBANCK, J. & TOPPET, H.
Etude de la régulation du métabolisme du phosphore
chez un hypoparathyroïdien.
Rev. Franç. Etudes Clin. Biol., 6 : 239-251, 1961.
52. WAIFE, S.O.
PARATHYROTOXICOSIS : syndrome of acute hyperpara-
thyroidism.
Am. J. Med. Sci., 218 : 624-635, 1949.
53. WYMAN, S.M. & ROBBINS, L.L.
Roentgen recognition of parathyroid adenomas.
Am. J. Roentgenology, 71 : 777-792, 1954.
54. MEYER, K.A. & RAGINS, A.B.
Surgery, 14 : 282-290, 1943.
-

